

HIV TEDAVİSİNİN GELECEĞİ



Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanođlu
SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM

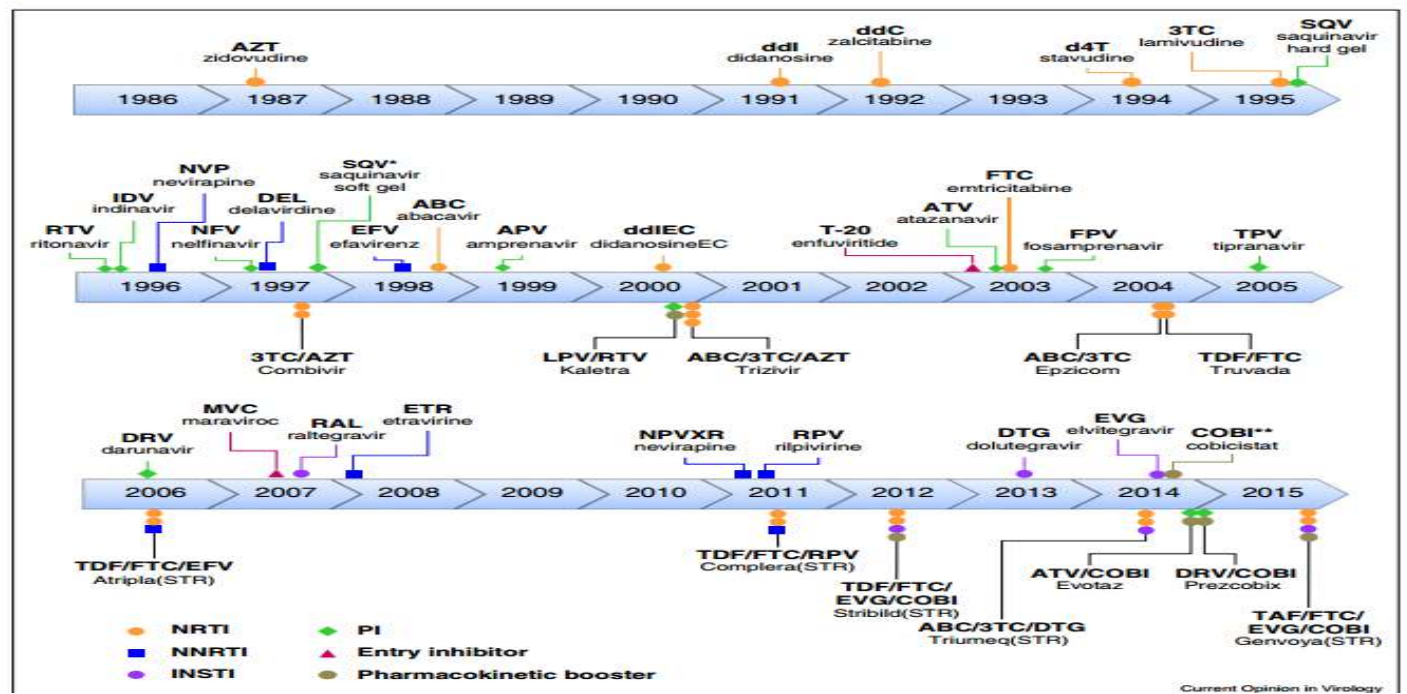
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Ben gelecek için hiç bir endişe duymadım. O yeterince hızlı geliyor.

Albert Einstein

www.vilensozler.com

Figure 1



Antiretroviral therapy for HIV infection

In the 1990s



Up to 20 pills daily, taken at different intervals throughout the day

Today

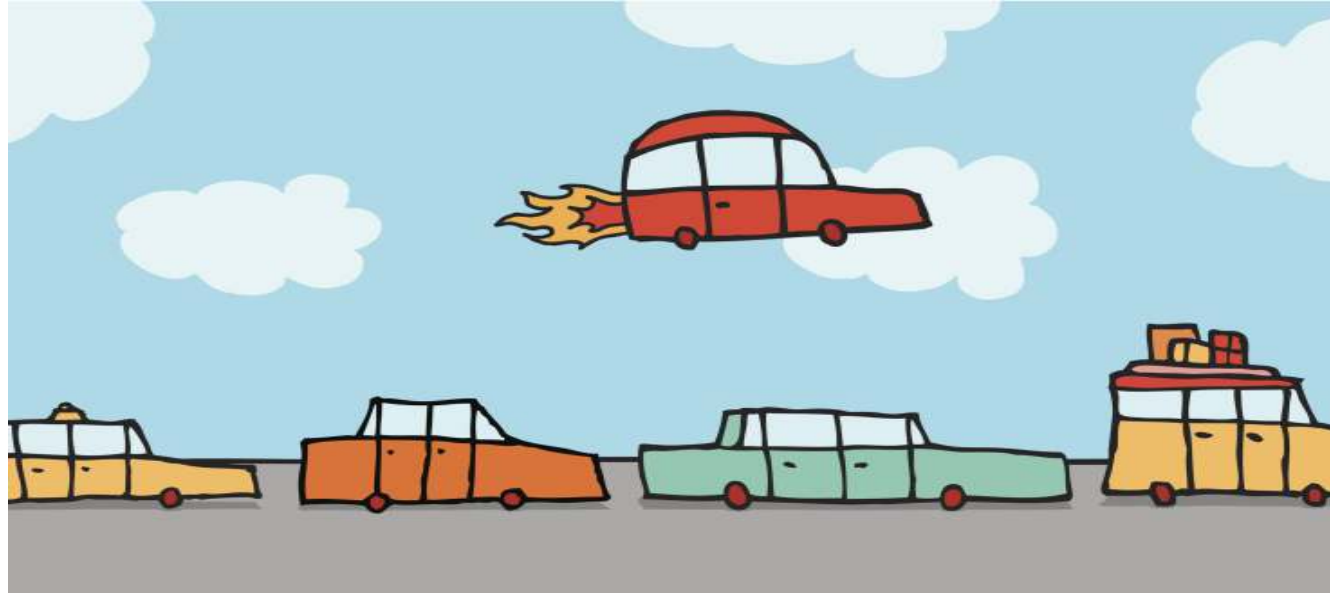


As little as 1 pill per day, delivering multiple drugs

#35YearsOfAIDS

Gelecekte ne bekleriz?

En iyiye ulařmak....



En iyi ART'de olması gerekenler...

- ✓ En iyi virolojik yanıt
- ✓ En yüksek genetik bariyer
- ✓ En düşük toksisite (kısa ve uzun dönem)
- ✓ En kolay kullanım (en yüksek uyum)
- ✓ Panrezistan virüs etkinliği
- ✓ En düşük maliyet
- ✓ Daha çok alternatif



Peki Bugün Neredeyiz?

”Doruğa ulaşsanız bile, hala ulaşılması gereken gelecek, önünüzde durmaktadır.” (Lao Tzu)







“Gelecek
bugün
ne yaptığına
bağlıdır..”

Mahatma Gandhi

mertguler.com



Guidelines: Recommended and preferred regimens

GUIDELINES		NRTI BACKBONE	NNRTI	INSTI	PI
EACS (2017)¹	 EACS European AIDS Clinical Society	TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	RPV*	DTG RAL EVG	DRV/c or /r
DHHS (2017)²		TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	-	DTG RAL EVG/c	-
IAS USA (2016)³	 IAS-USA International Antiviral Society-USA	TAF/FTC ABC/3TC*	-	DTG RAL EVG/c	-
BHIVA (2016)⁴	 BHIVA British HIV Association	TAF/FTC TDF/FTC	RPV*	DTG RAL EVG/c	DRV/r ATV/r
WHO (2016)⁵	 World Health Organization	TDF/XTC	EFV	-	-

*Use recommended only if baseline viral load <100,000 copies/mL.

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ATV, atazanavir; AZT, zidovudine; BHIVA, British HIV Association; c, cobicistat; DHHS, Department of Health and Human Services; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EACS, European AIDS Clinical Society; EFV, efavirenz; EVG, elvitegravir; FTC, emtricitabine; IAS USA, International Antiviral Society-USA; LPV, lopinavir; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitor; r, ritonavir; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; TAF, tenofovir alafenamide fumarate; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; WHO, World Health Organization; XTC, FTC or 3TC.

1. EACS Guidelines Version 9.0. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed January 2018.

2. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/>. Accessed January 2018.

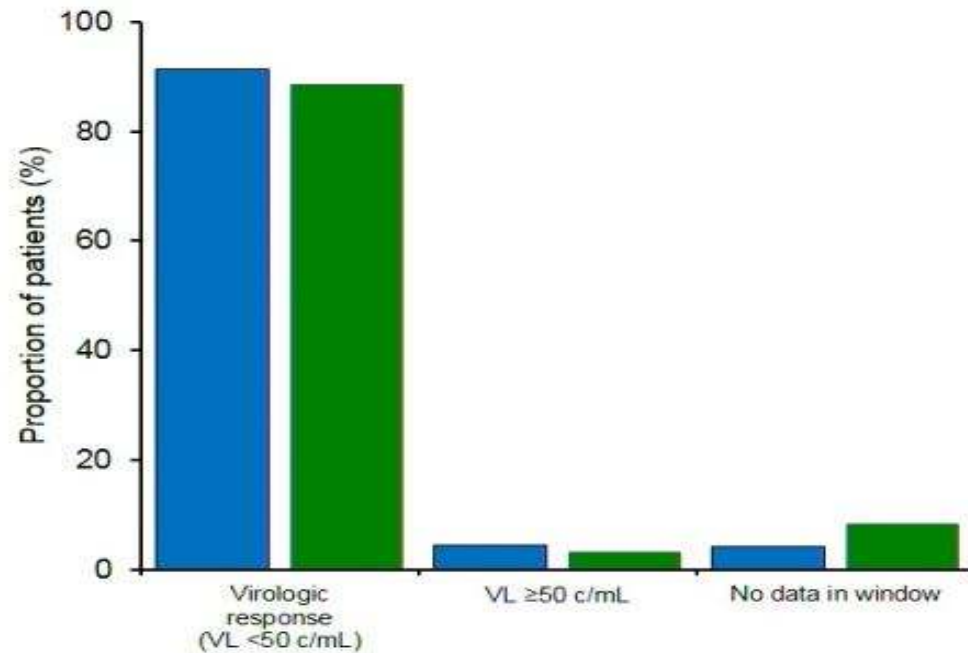
3. Günthard HF, et al. JAMA 2016;316:191-210.

4. BHIVA Guidelines. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Accessed January 2018.

5. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208925/1/9789241549854_eng.pdf?ua=1. Accessed January 2018.



Determinants of efficacy by FDA snapshot



FDA, The Food and Drug Administration; VL, viral load.

VL <50 c/mL driven by:

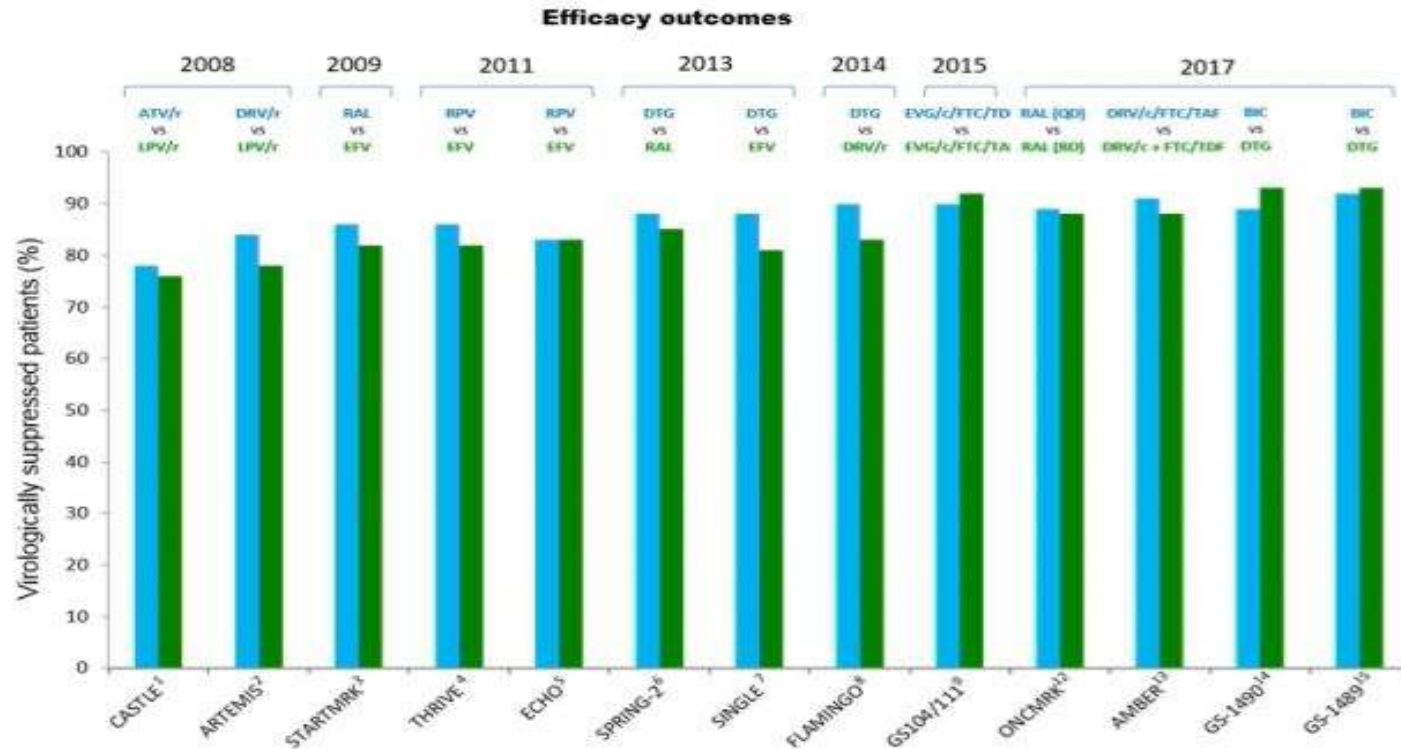
- Baseline VL
- Barrier to resistance

No data in window:

- Disengagement from care
- Tolerability (discontinuations)
- Safety (withdrawals)



Overall efficacy outcomes at Week 48



ATV, atazanavir; BD, twice daily; BIC, bictegravir; c, cobicistat; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; ENG, elvitegravir; FTC, emtricitabine; LPV, lopinavir; QD, once daily; r, ritonavir; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; TAF, tenofovir alafenamide fumarate; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.
 1. Molina JM, et al. *Lancet* 2006;372:646-55; 2. Ortiz R, et al. *AIDS* 2008;22:1388-97; 3. Lennox JL, et al. *Lancet* 2009;374:796-806; 4. Cohen CJ, et al. *Lancet* 2011;378:228-37; 5. Molina JM, et al. *Lancet* 2011;378:238-46; 6. Raffi F, et al. *Lancet* 2013;381:735-43; 7. Walmsley SL, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1807-16; 8. Ciotti B, et al. *Lancet* 2014;383:2222-31; 9. Sax PE, et al. *Lancet* 2015;385:2608-15; 10. Squires K, et al. *Lancet HIV* 2016;3:e410-20; 11. Orrell C, et al. *Lancet HIV* 2017;4:e536-46; 12. Cahn F, et al. *Lancet HIV* 2017;4:e486-94; 13. TBA; 14. Sax PE, et al. *Lancet* 2017;390:2073-82; 15. Gallant J, et al. *Lancet* 2017;390:2083-72.



Toward zero resistance: 2nd-generation INSTI studies



STUDY	FLAMINGO ¹	ARIA ²	SINGLE ³	GS-1489 (ABC) ⁴		GS-1490 (TDF) ⁵	
Drug	DTG	DTG	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG
NRTI	0	0	0	0	0	0	0
INSTI	0	0	0	0	0	0	0

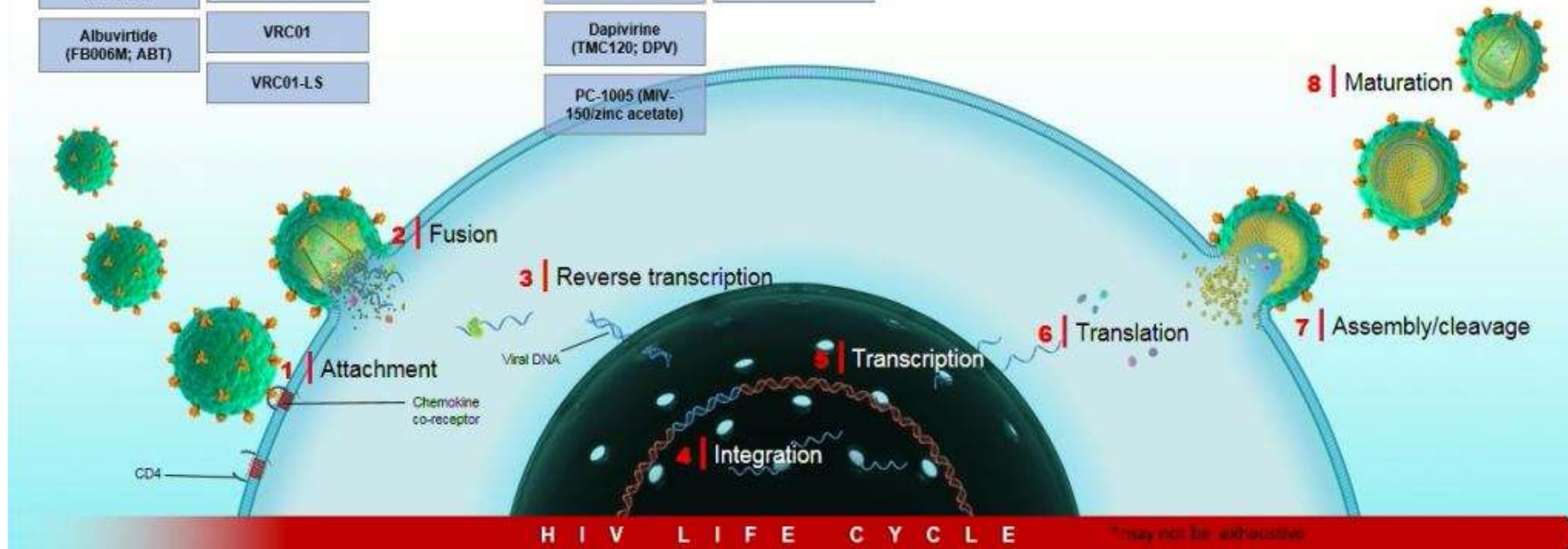
1. BIC, bictegravir.

2. Clotet B, et al. *Lancet* 2014;383:2222–31; 3. Orrell C et al. *Lancet HIV* 2017;4:e536–46; 4. Walmsley SL, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1807–16; 5. Gallant J, et al. *Lancet* 2017;390:2083–72; 6. Sax PE, et al. *Lancet* 2017;390:2073–82.

"Doruğa ulaştınız bile, hala ulaşılması gereken gelecek, önünüzde durmaktadır." (Lao Tzu)

HIV drug pipeline under clinical evaluation* (Phase I–III)

Entry inhibitors	Monoclonal antibodies (mAb)	NRTIs/NRTTIs ('nukes')	NNRTIs ('non-nukes')	Integrase inhibitors	Protease inhibitors	Capsid inhibitors	Maturation inhibitors	Unique/ unknown MoA
Fostemsavir (GSK-934; FTR)	UB-421 (CD4 receptor)	EFdA (MK-8591)	Doravirine (MK-1439)	Bictegravir (GS-9883)	GS-PI1	GS-CA1	GSK2838232	MK-8507
Centrixiviroc (TBR-652; CVC)	PRO-140 (CCR5 receptor)	GS-9131	Elsulfavirine (VM1500)	Cabotegravir-LAI (GSK-744; CAB)				ABX464
Sifuvirtide (FS-0101)	Ibalizumab (TMB-355)		Rilpivirine-LAI (TMC278; RPV)	MK-2048				LEDGINS
Albuvirtide (FB006M; ABT)	VRC01		Dapivirine (TMC120; DPV)					
	VRC01-LS		PC-1005 (MIV-150/zinc acetate)					



*May not be exhaustive

Gelecekte beklediđimiz tedavileri 3 grupta toplayabiliriz;

1. Uzun Etkili Ajanlar

2. Dual Tedaviler

3. Araştırılan Yeni Ajanlar

uyum 

toksisite/maliyet 

panresistan /alternatif seęenekler

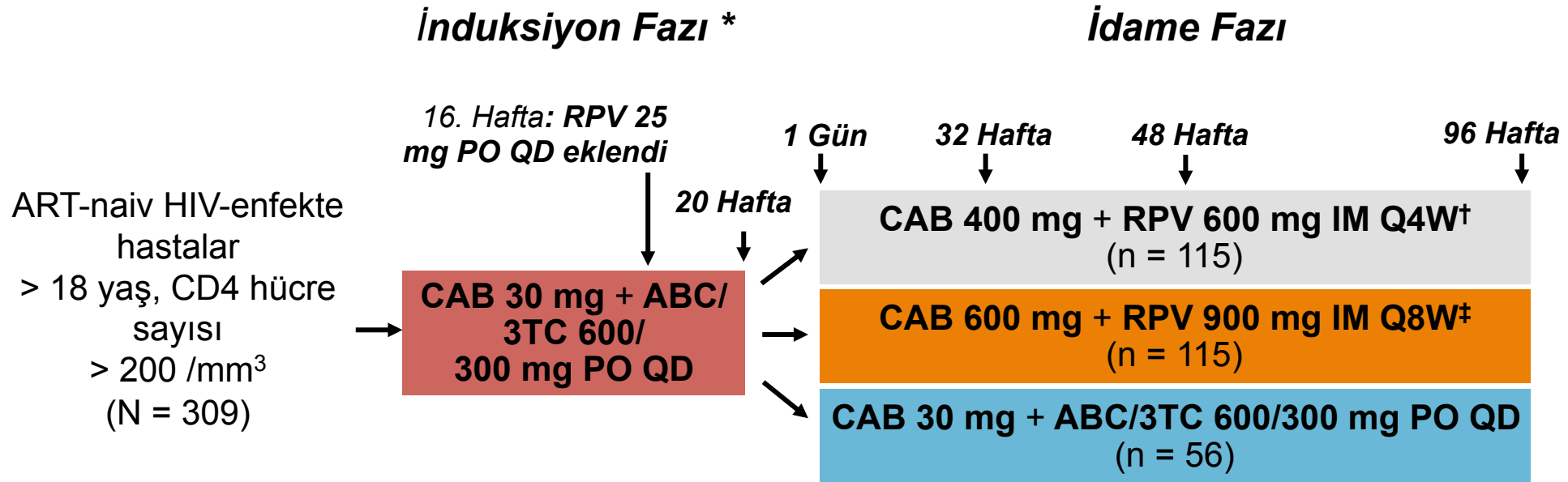
Uzun Etkili İnjektabil ART

- Günlük oral tedaviden uzaklařabilir miyiz?
- Uzun etkili ajanlar oral ajanlar kadar etkili mi?
- Toksisiteler var mı?
- Kendi kendine uygulama mümkün olabilir mi?
- Uzun etkili ajanları kullanabileceđimiz ideal hastalar hangileri?
- Doz atlanırsa direnç gelişimi nasıl nlenecek?
- Bu ajanlar PrEP için de kullanılabilir mi?



LATTE-2: İdame ART'de Uzun-etkili Cabotegravir IM + Rilpivirine IM

- Çok merkezli, açık-etiketli, randomize faz IIb çalışması
 - Cabotegravir: INSTI oral tablet ve uzun-etkili IM injeksiyon

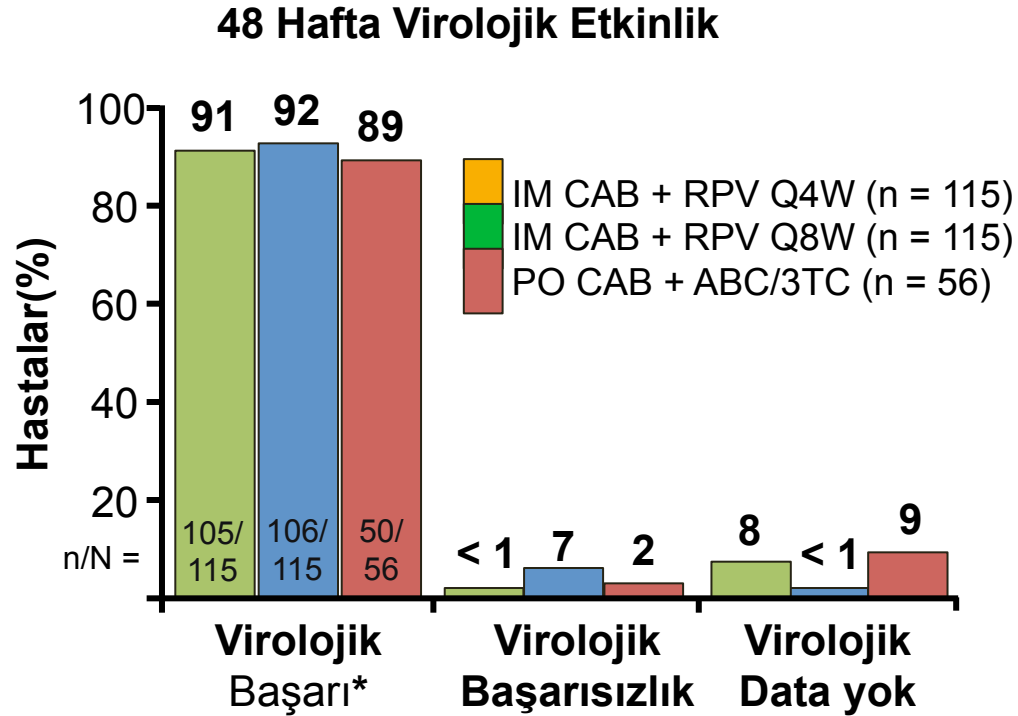


16-20. haftalarda HIV-1 RNA < 50 kopya/mL olan hastalar idame faza geçti. [†]CAB 1. gün ve 4. hafta yükleme dozu.

- İnjesiyonlar 2-3 mL, IM (gluteal bölge)

LATTE-2: 48 Haftada Etkinlik ve Güvenilirlik

- Virolojik başarı her iki IM injeksiyon kolunda PO ile benzer

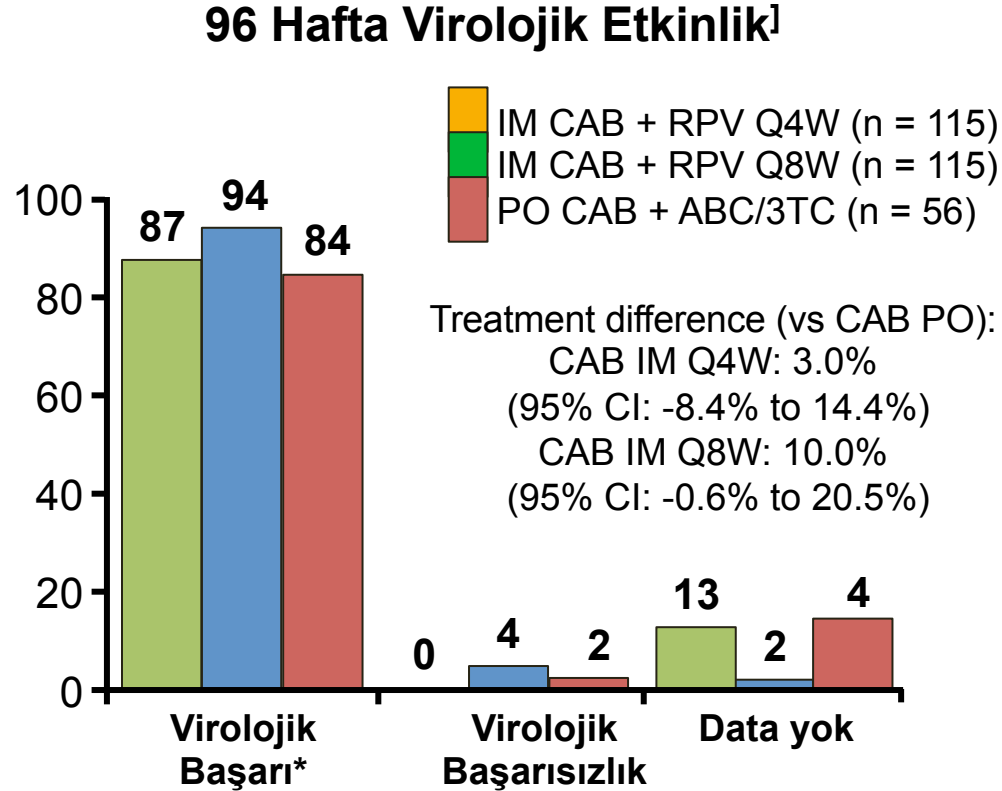


HIV-1 RNA < 50 kopya/mL.

Margolis DA, et al. Lancet. 2017;390:1499-1510.

- İnjesiyon bölgesinde reaksiyon grade 1 (%82) or 2 (%17); grade 4 yok
 - En sık iBRs: ağrı (%67), nodüller (%7), şişme (%6)
 - 2/230 hasta (< %1) tedaviyi bırakma
 - AO ilişkili tedaviyi bırakma, %4 injeksiyon kollarında, %2 PO kolunda

LATTE-2: Uzun-etkili İdame ART 96 Hafta Sonuçları



HIV-1 RNA < 50 kopya/mL.

- 48 ve 96 Hafta arasında tedavi bırakma:
 - CAB IM kol, n = 4 (n = 1 AO, n = 3 kendisi)
 - CAB PO arm, n = 3 (kendisi)
- 48 hafta sonrası yeni eklenen virolojik başarısızlık yok
- **IM CAB kolunda ~ %88 tedavi memnuniyeti ve devam etme isteği PO CAB kolunda %48**
- Faz III idame çalışmaları (ATLAS ve FLAIR) Q4W doz; ATLAS-2M comparing Q4H ve Q8W dozları karşılaştırma^[2-4]

HIV Profilaksisinde Uzun-etkili Cabotegravir

- PREP ile ilgili uyum sorunları

CAB Çalışması	Design and Findings
ECLAIR ^[1] <ul style="list-style-type: none">▪ Faz IIa (N = 127)	<ul style="list-style-type: none">▪ CAB LA IM (Q12W) vs PBO IM HIV enfeksiyonu için düşük riskli erkeklerde▪ Uyum ve güvenilirlikte cesaretlendirici sonuçlar
HPTN 077 ^[2] <ul style="list-style-type: none">▪ Phase IIa (N = 199)	<ul style="list-style-type: none">▪ CAB LA IM (Q8W veya Q12W) vs PBO IM HIV enfeksiyonu için düşük riskli erkekler ve kadınlar▪ Q8W doz ile düşünülen PK hedeflere ulaşıldı
HPTN 083 ^[3] <ul style="list-style-type: none">▪ Phase IIb/III (Planned N = 4500)	<ul style="list-style-type: none">▪ CAB LA IM (4 haftalık 2 injeksiyon sonrası Q8W) vs TDF/FTC PO günlük Yüksek riskli MSM/TGW

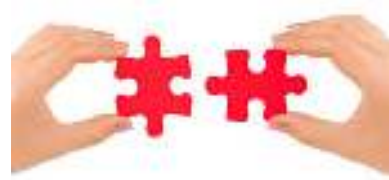
1. Markowitz M, et al. Lancet HIV. 2017;4:e331-e340. 2. Landovitz R, et al. IAS 2017. Abstract TUAC0106LB.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02720094.

Diğer Yeni Uzun-etkili Ajanlar (Phase II/III)

Ajan	MoA	Faz	Durum
3BNC117 ^[1,2]	Anti-CD4 reseptör mAb	II	▪ Naiv ve tedavi deneyimli hastalarda sürmekte
TMC278 LA ^[3]	LA injektabil RPV (IM)	II	▪ Uzun etkili injeksiyon (Q8W)
UB-421 ^[4]	Anti-CD4 reseptör mAb	II	▪ Suprese hastalarda idame tedavide alternatif
VRC01 ^[5,6]	Anti-CD4 reseptör mAb	II	▪ Faz II PrEP

1. Caskey M, et al. Nature. 2015;522:487-491. 2. ClinicalTrials.gov. NCT03041012. 3. Bekker L-G, et al. CROI 2017. Abstract 421LB. 4. Wang C-Y, et al. CROI 2017. Abstract 450LB. 5. ClinicalTrials.gov. NCT02716675. 6. ClinicalTrials.gov. NCT02568215.

DUAL TEDAVİLER



➤ **Bu rejimler 3+ ajanlı ART kadar etkili olabilir mi?**

Olursa, bu rejimlerin kullanılması ile ART'nin **maliyetini ve toksisitelerini azaltmada** önemli bir rol üstlenebilir

➤ **En iyi hangisinde konumlandırılabilir?**

-Başlangıç -İdame

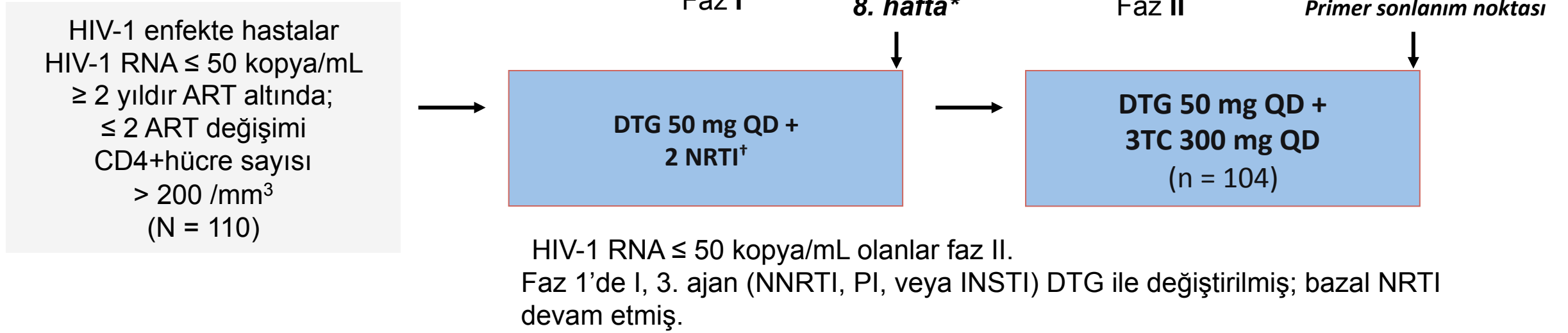
Başlangıç ve İdame Tedavide Dolutegravir-bazlı Rejimler

Rejim	Tedavi Tipi	Çalışmalar
DTG + RPV	İdame	<ul style="list-style-type: none">DTG/RPV STR İdame tedavide FDA tarafından onaylandı [1,2]
DTG + 3TC	Başlangıç	<ul style="list-style-type: none">GEMINI 1/2 (randomize faz III)^[3,4]PADDLE* (açık-etiketli faz IV)^[5]ACTG A5353* (faz II)^[6]
	İdame	<ul style="list-style-type: none">ASPIRE* (randomize faz III)^[7]
DTG + DRV/RTV	İdame	<ul style="list-style-type: none">DUALIS (randomize faz III)^[8]
DTG + ATV/RTV	İdame	<ul style="list-style-type: none">DOLATAV (faz II)^[9]
DTG + MVC	İdame	<ul style="list-style-type: none">HP-00056162 (tek-kol faz III)^[10]

1. Libbre JM, et al. Lancet. 2018. pii:S0140-6736(17)33095-7,.2. DTG/RPV [package insert]. November 2017. 3. ClinicalTrials.gov. NCT02831673. 4. ClinicalTrials.gov. NCT02831764. 5. Cahn P, et al. J Int AIDS Soc. 2017;20:21678. 6. Taiwo BO, et al. Clin Infect Dis. 2017;[Epub ahead of print]. 7. Taiwo BO, et al. Clin Infect Dis. 2017;[Epub ahead of print]. 8. ClinicalTrials.gov. NCT02486133. 9. ClinicalTrials.gov. NCT02542852. 10. ClinicalTrials.gov. NCT01896921.

ANRS 167 LAMIDOL : Üçlü ART alan virolojik suprese hastalarda DTG + 3TC'e geçiş

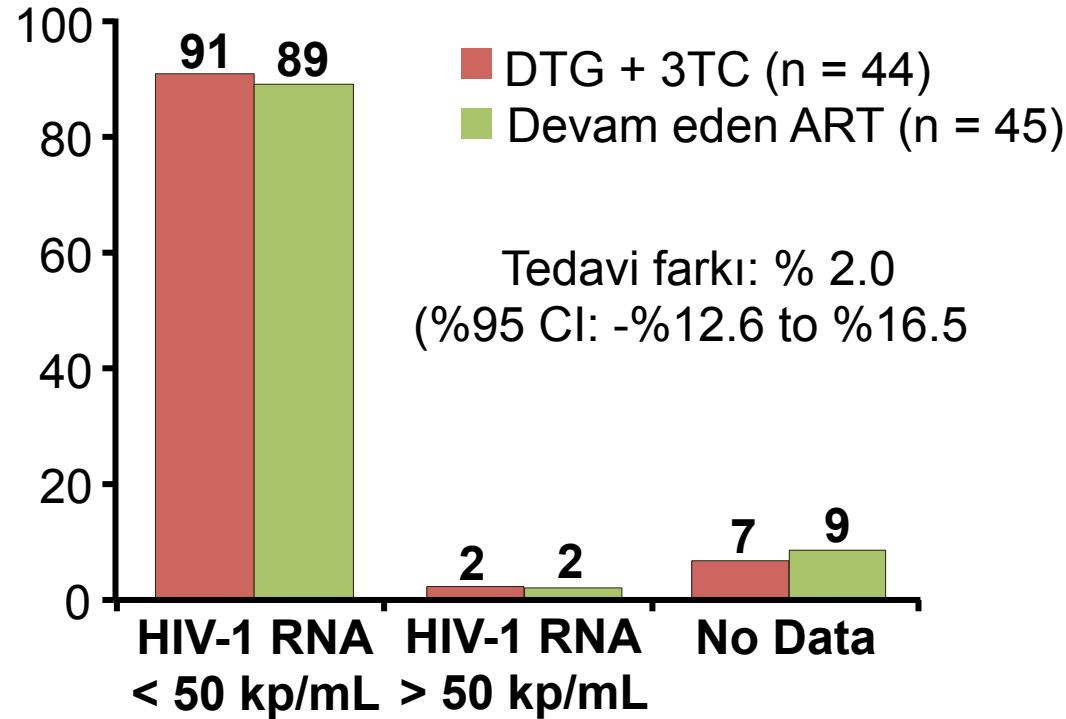
- Açık-etiketli, çok merkezli



- % 97 (101/104) olguda 48. hafta tedavi başarısı
- 7 AO, yalnızca 2'si dual tedavide

ASPIRE: Üçlü ART altında virolojik suprese hastalarda DTG + 3TC'e geçiş

- Randomize, açık-etiketli faz III çalışma
- Üçlü ART altında virolojik suprese ve virolojik başarısızlık öyküsü olmayan hastalar
- **Randomizasyon: DTG + 3TC QD** or Üçlü ART devamı (N = 90)



- Benzer lipid değişiklikleri
- Benzer CrCl değişiklikleri
- AO'lar benzer; 1 tedaviyi sonlandırma (DTG + 3TC kolu, grade 2 konstipasyon)

ACTG A5353: Tedavi naiv hastalarda DTG + 3TC

- Faz II Çalışması

ART-naiv hastalar
HIV-1 RNA ≥ 1000 and $< 500,000$ kopya/mL;
RT, INSTI, major PI direnç mutasyonları olmayan
(N = 120)



DTG 50 mg + 3TC 300 mg

Primary Sonlanım Noktası
24 hafta



24. Haftada Virolojik Başarı, n (%)	Bazal HIV-1 RNA, kopya/mL		Total (N = 120)
	> 100,000 (n = 37)	$\leq 100,000$ (n = 83)	
Success*	33 (89)	75 (90)	108 (90)
Nonsuccess	3 (8)	2 (2)	5 (4)
No data	1 (3)	6 (7)	7 (6)

n = 3 Virolojik başarısızlık

n = 1 M184V and R263R/K
mutasyonları

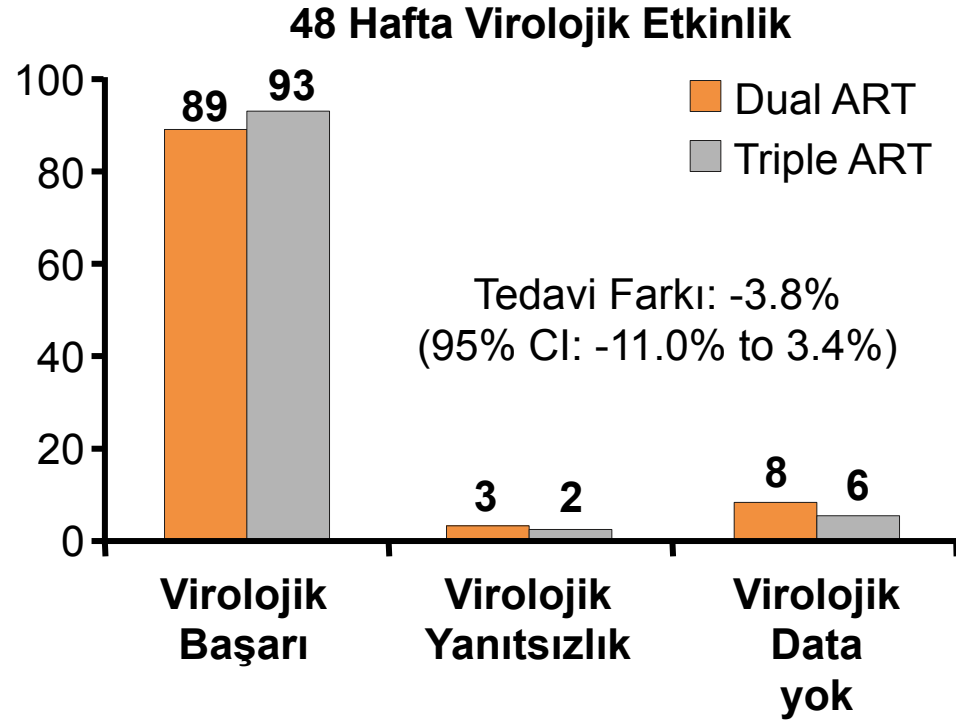
3 olguda da DTG düzeyleri düşük-
uyumsuzluk

Dual Tedavi: PI Rejimleri ile başlangıç ve idame tedaviler

Çalışma	Tedavi tipi	N	Rejim	Sonuçlar
NEAT001 ^[1]	Başlangıç	805	DRV/RTV + RAL	DRV/RTV + FTC/TDF ile benzer etkinlik; yüksek HIV-1 RNA, düşük CD4+ hücre sayısı varlığında zayıf etkinlik
GARDEL ^[2]	Başlangıç	426	LPV/RTV + 3TC	LPV/RTV + 2 NRTIs benzer etkinlik
MODERN ^[3]	Başlangıç	813	DRV/RTV + MVC	DRV/RTV + FTC/TDF düşük etkinlik
SPARTAN ^[4]	Başlangıç	94	ATV + RAL	Yüksek VF and hyperbilirubinemi oranları ATV/RTV + FTC/TDF
ANDES ^[5]	Başlangıç	145	DRV/RTV + 3TC	DRV/RTV + 3TC/TDF benzer etkinlik
OLE ^[6]	İdame	250	LPV/RTV + 3TC	Standard ART ile benzer etkinlik
KITE ^[7]	İdame	60	LPV/RTV + RAL	Küçük bir çalışma, etkinlik cesaretlendirici
SALT ^[8]	İdame	286	ATV/RTV + 3TC	ATV/RTV + 2 NRTIs benzer etkinlik
ATLAS-M ^[9]	İdame	266	ATV/RTV + 3TC	ATV/RTV + 2 NRTIs ile etkinlik
DUAL-GESIDA ^[10]	İdame	257	DRV/RTV + 3TC	DRV/RTV + 2 NRTIs benzer etkinlik

DUAL-GESIDA: DRV/RTV + 2 NRTIs alan hastalarda DRV/RTV+3TC ile İdame Tedavisi

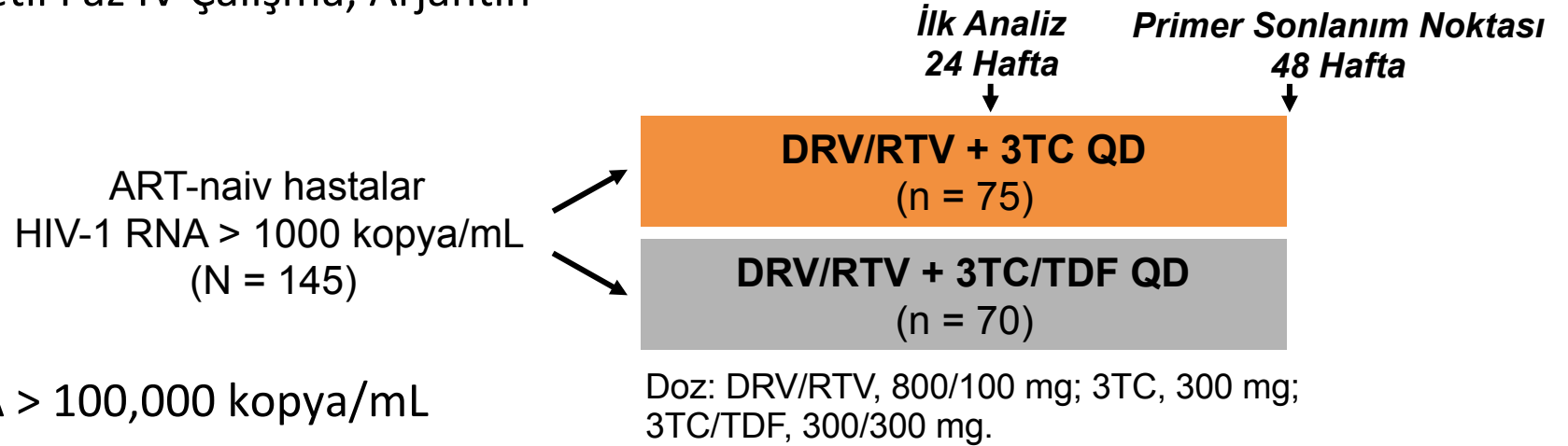
- Randomize, open-etiketli Faz IV Çalışma
- DRV/RTV + 2 NRTIs ile devam eden ve DRV/RTV + 3TC 'e geçilen virolojik suprese olgular(N = 257)



- Dual tedavideki 2 hastanın direnç datası mevcut- Direnç yok
- AO oranları her iki kolda benzer
- AO ilişkili tedavi sonlandırma: %0.8 dual vs %1.6 üçlü ART ($P = .55$)

ANDES: ART Naiv Hastalarda DRV/RTV + 3TC ve DRV/RTV + 3TC/TDF Karsılaştirması

- Randomize, açık-etiketli Faz IV Çalışma, Arjantin



- Bazal: %24 HIV-1 RNA > 100,000 kopya/mL

HIV-1 RNA < 400 c/mL ,24. Hafta, n/N (%)	DRV/RTV + 3TC	DRV/RTV + 3TC/TDF
Total	71/75 (95)	68/70 (97)
HIV-1 RNA > 100,000 kopya/mL	20/20 (100)	15/15 (100)

- 1 virolojik başarısızlık **DRV/RTV + 3TC/TDF** ile

YENİ AJANLAR



- Naiv hastalarda daha etkin ya da alternatif tedavi seçenekleri sunabilecek mi?
- Çok ilaca dirençli HIV ile enfekte hastalar için umut olabilecek mi?

Bictegravir/FTC/TAF

Başlangıç ve İdame Tedavide

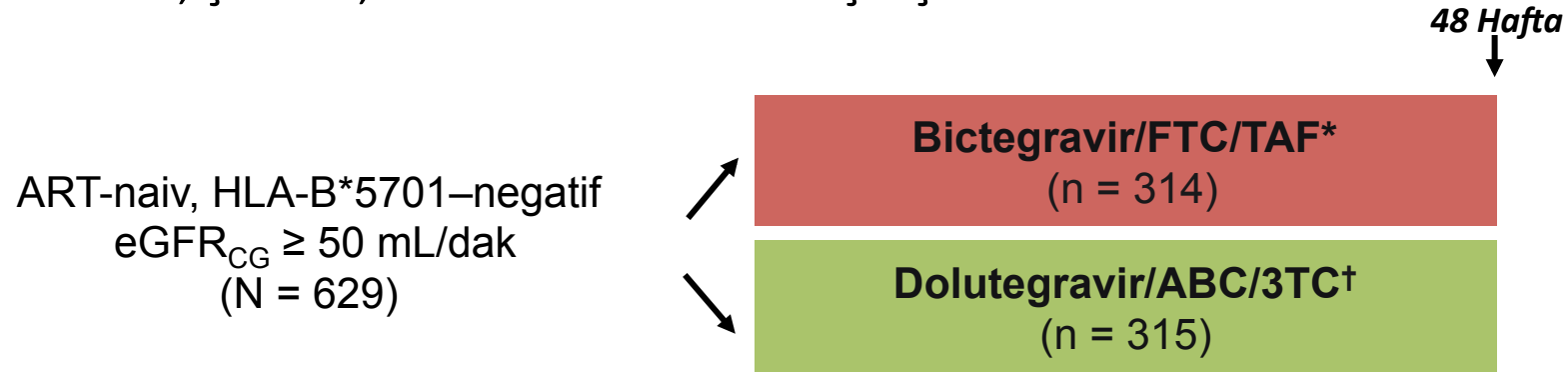


- **Günlük tek doz tablet rejimi, güçlendiricisiz INSTI**

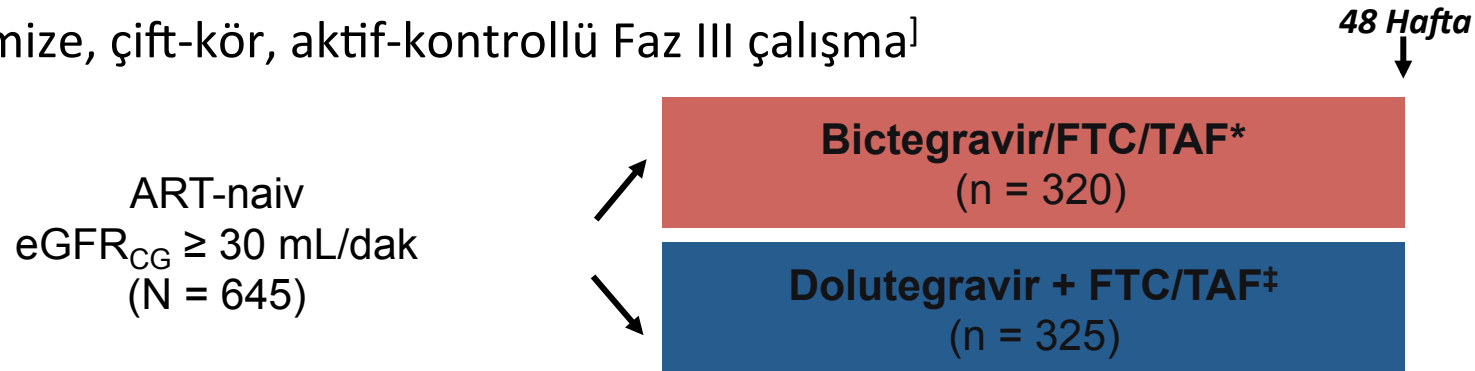
Endikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">▪ Naiv hastalar▪ Direnç mutasyonu ve tedavi başarısızlık öyküsü olmayan, 3 aydır HIV-1 RNA < 50 kopya/mL,
İlaç-ilaç etkileşimi	<ul style="list-style-type: none">▪ Rifampin ile kontrendike▪ Metformin konsantrasyonunu artırabilir▪ Anti-asidler BIC konsantrasyonunu azaltabilir
Özel gruplar	<ul style="list-style-type: none">▪ CrCl < 30 mL/dak altında önerilmiyor

Tedavi naiv hastalarda **Bictegravir/FTC/TAF** ve **Dolutegravir** bazlı rejimlerin karşılaştırılması

- **GS-1489:** randomize, çift-kör, aktif-kontrollü Faz III çalışma^[1]



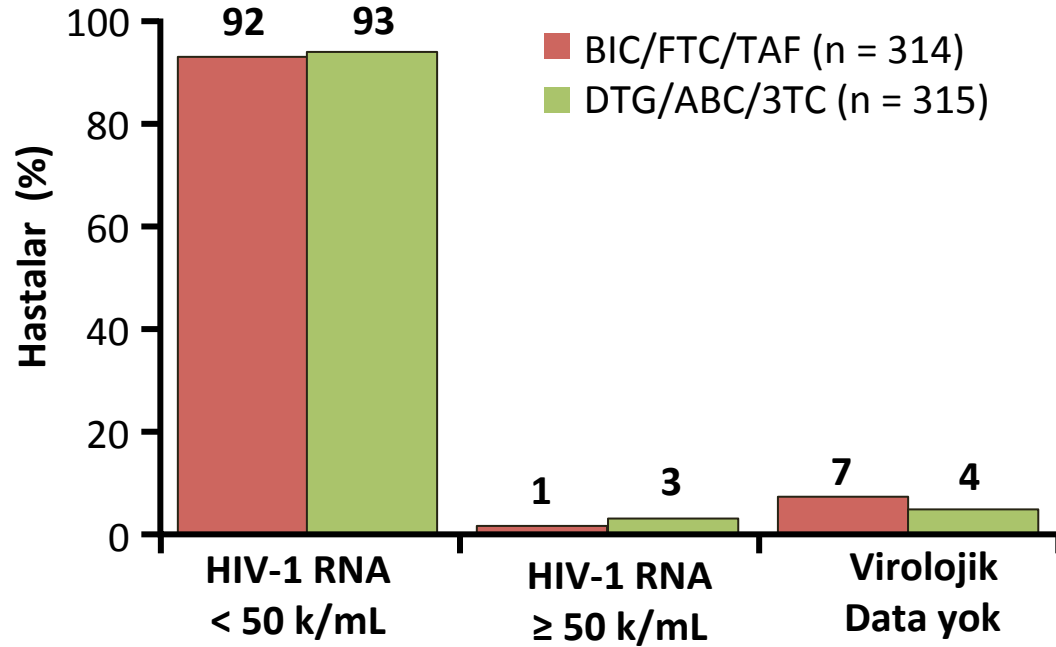
- **GS-1490:** randomize, çift-kör, aktif-kontrollü Faz III çalışma^{1]}



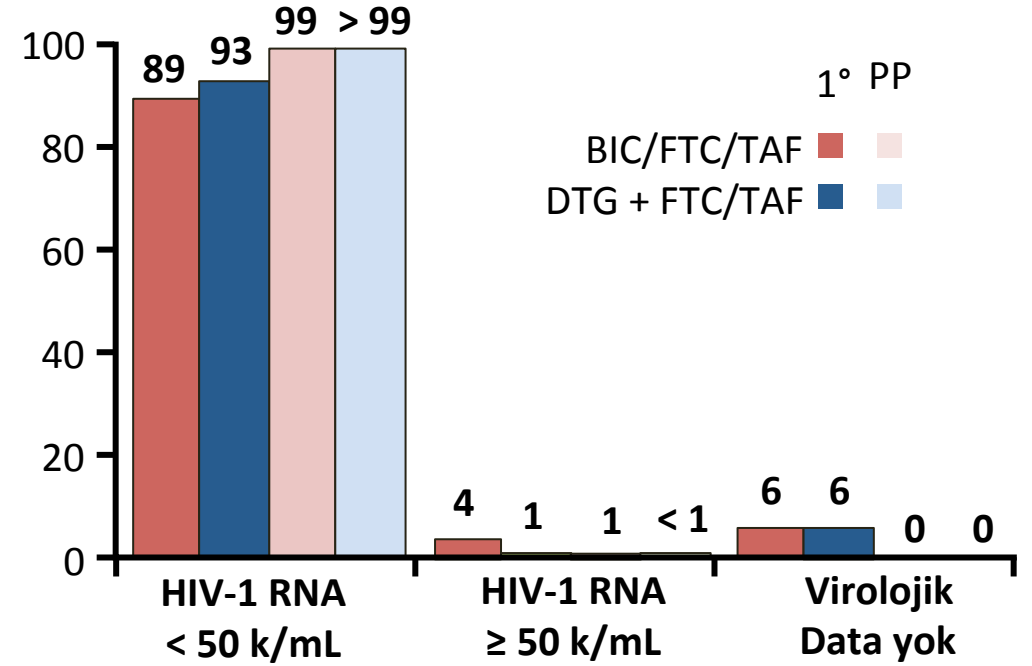
BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO QD. †DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg PO QD. ‡DTG + FTC/TAF 50 + 200/25 mg PO QD

BIC/FTC/TAF ve DTG bazlı Rejimler: Etkinlik Sonuçları

GS-1489: 48 Hafta Virolojik Başarı¹



GS-1490: 48 Hafta Virolojik Başarı



- Hiçbir kolda direnç yok

- Hiçbir kolda direnç yok

BIC/FTC/TAF ve DTG bazlı Rejimler: Güvenilirlik Sonuçları

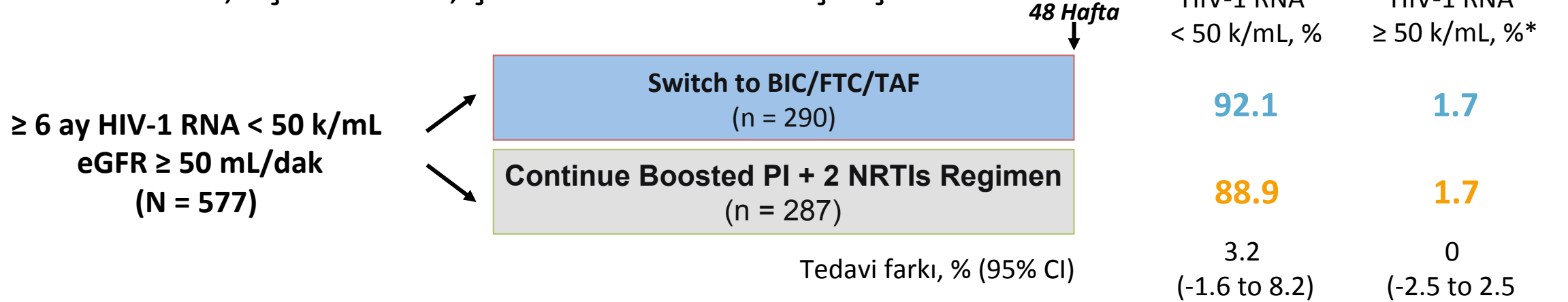
48 Hafta AO	GS-1489 ^[1]		GS-1490 ^[2]	
	BIC/FTC/TAF (n = 314)	DTG/ABC/3TC (n = 315)	BIC/FTC/TAF (n = 320)	DTG + FTC/TAF (n = 325)
Diyare, %	13	13	12	12
Baş ağrısı, %	11	14	13	12
Bulantı, %	10	23*	8	9
Uykusuzluk, %	4	6	5	4
ÜSYE, %	6	11	5	7
Ortanca eGFR _{CG} değişimi mL/dak	-10.5	-10.8	-7.3	-10.8 [†]
Ortalama BMD değişim, %	-0.83/-0.78	-0.60/-1.02	NR	NR
AO nedeniyle tedaviyi sonlandırma, n (%)	0	4 (1)	5 (2)	1 (< 1)

- Renal yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırma ve proksimal tubulopati yok



380-1878 Çalışması: Supresif Hastalarda PI-Bazlı ART'den BIC/FTC/TAF'a switch

- Randomize, açık-etiketli, çok merkezli Faz III çalışma^[1]

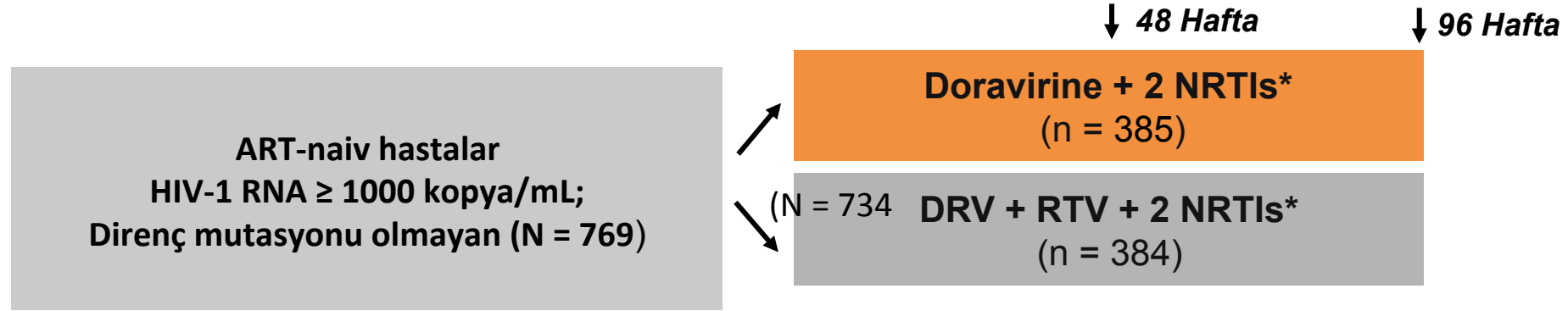


- BIC/FTC/TAF kolunda direnç mutasyonu yok
- Ortanca eGFR değişimi (bazalden 48 haftaya, mL/dak): **BIC/FTC/TAF -4.3** ve devam eden bazal **ART 0.2** ($P < .001$)

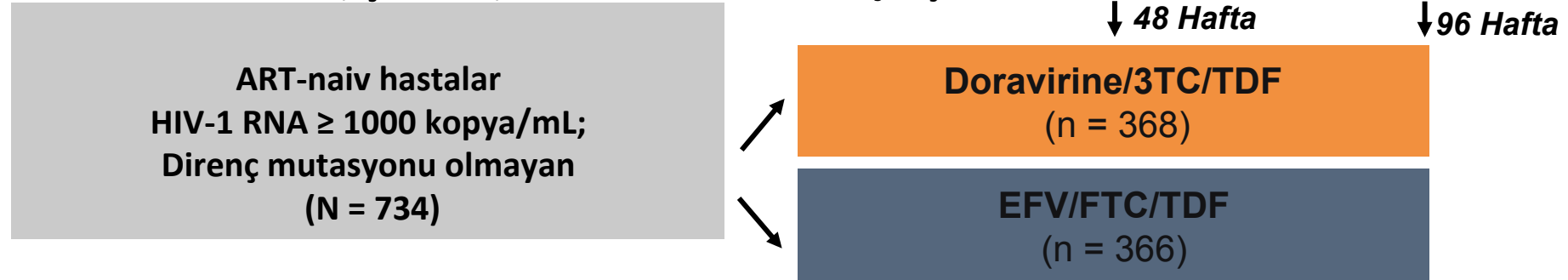
Tedavi Naiv Hastalarda Doravirine

Doravirine: NNRTI yüksek genetik bariyer, düşük ilaç-ilaç etkileşimi

DRIVE-FORWARD: randomize, çift-kör, aktif-kontrollü Faz III Çalışması^[1]

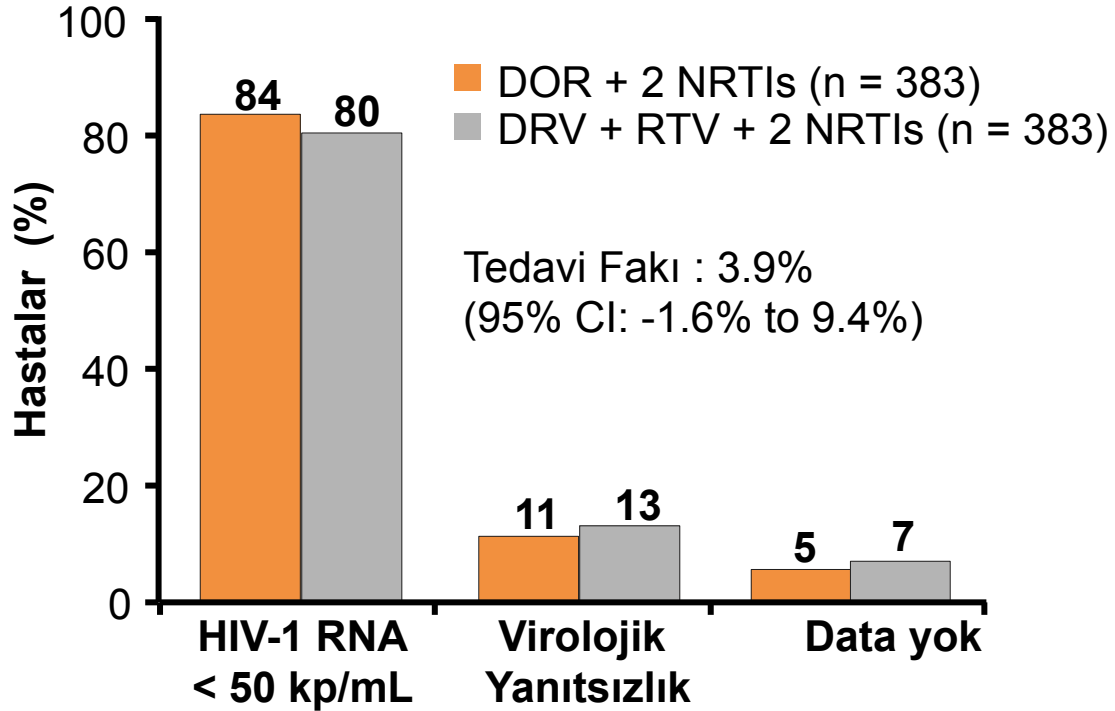


DRIVE-AHEAD: randomize, çift-kör, aktif-kontrollü Faz III Çalışması^[2]

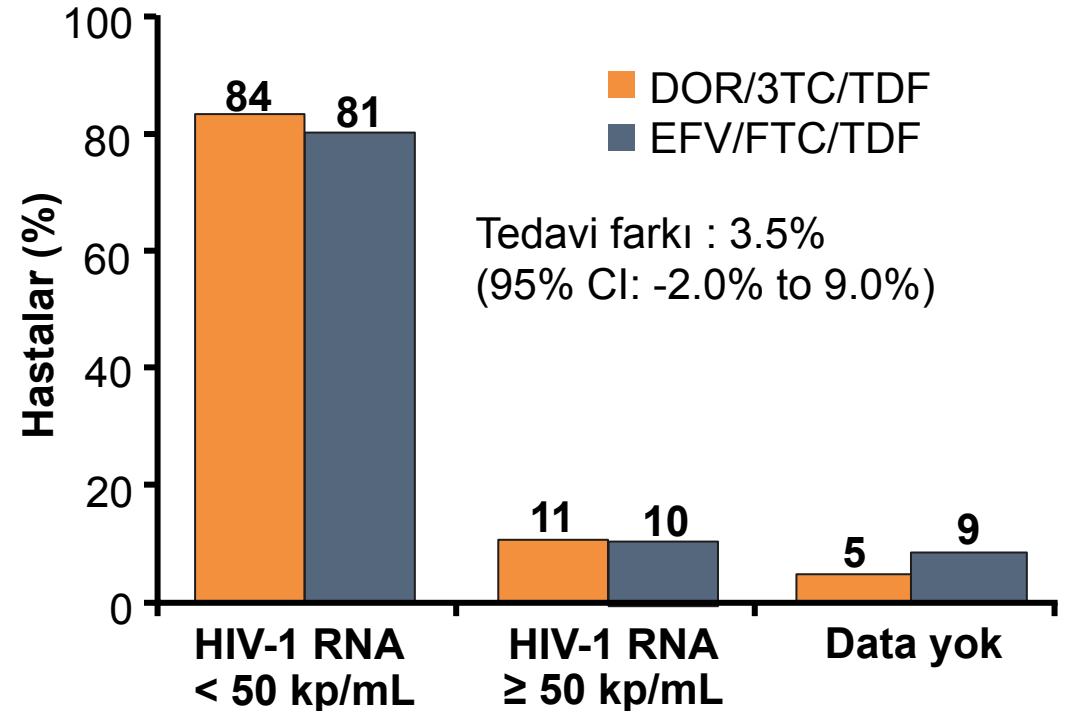


Tedavi Naiv Hastada Doravirine :Etkinlik Bulgulari

DRIVE-FORWARD: 48 Hafta Virolojik Etkinlik^[1]



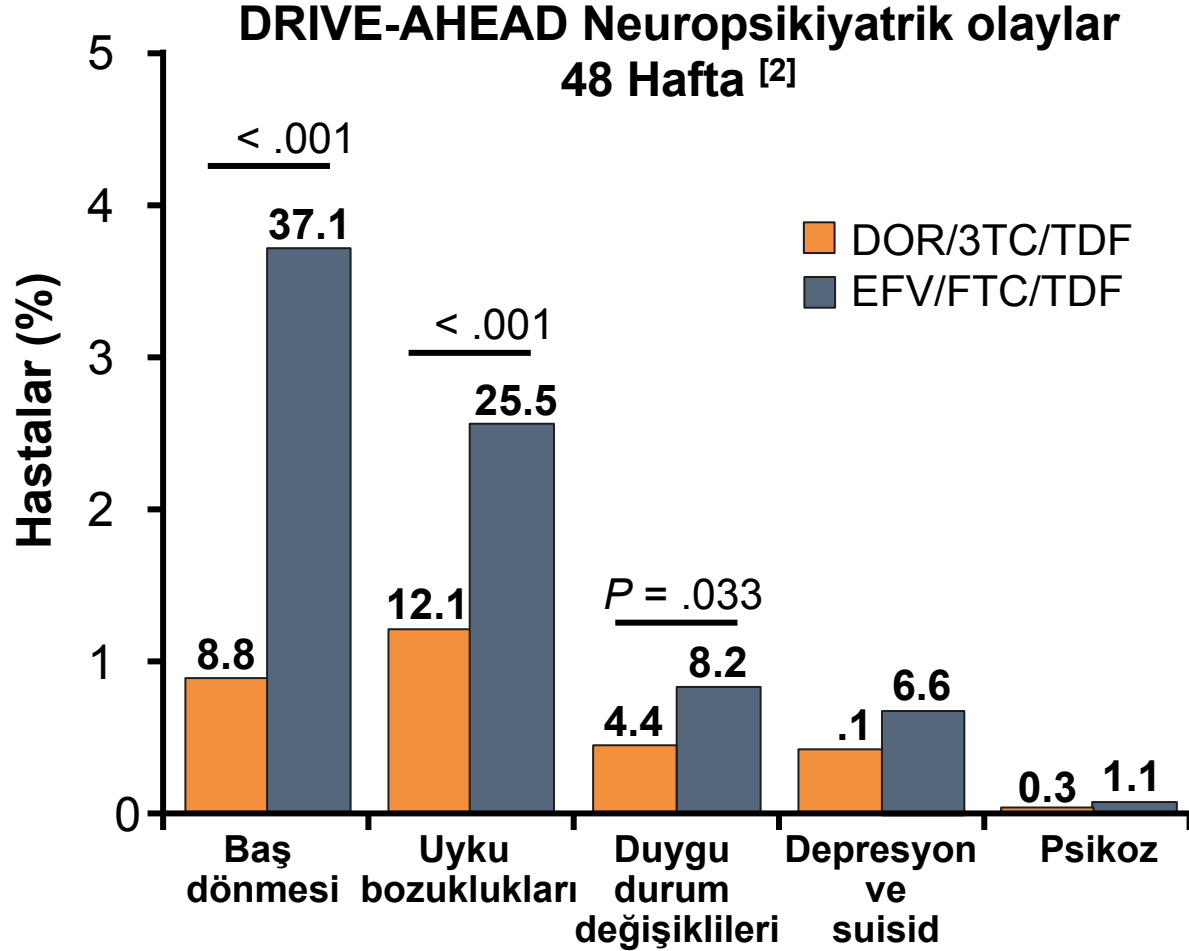
DRIVE-AHEAD: 48 Hafta Virolojik Etkinlik^[2]



- n = 1 24. haftada uyumsuz hastada tedavi sonlandırma, DOR ve FTC direnci

- 1° NNRTI direnci, n (%): DOR, 6 (1.6); EFV, 12 (3.3)

Tedavi Naiv Hastalarda Doravirine : Güvenilirlik bulguları

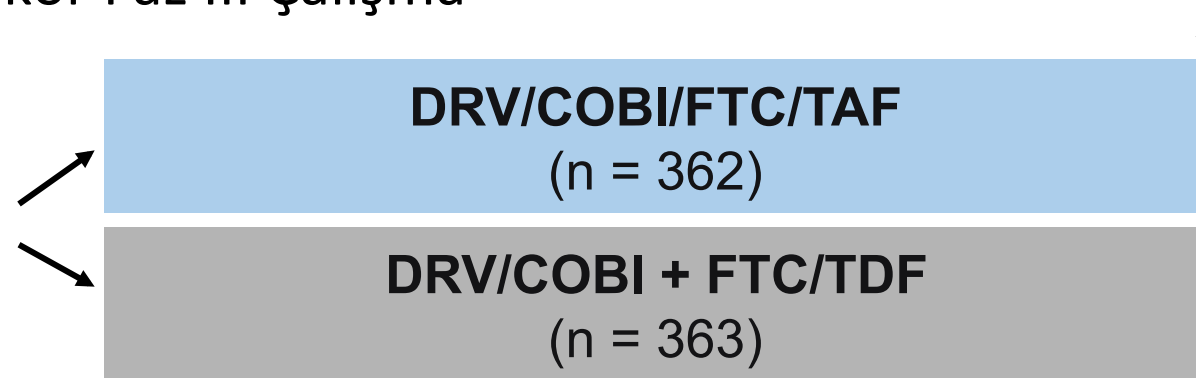


AO, 48 Hafta, %	DRIVE-FORWARD ^[1]		DRIVE-AHEAD ^[2]	
	DOR (n = 383)	DRV+RTV (n = 383)	DOR (n = 364)	EFV (n = 364)
İlaç-ilişkili AO	31	32	31	63*
Tedavi sonlandırma	2	3	3	7†
Neuropsikiyatrik	11	13	Grafik	
Lipid değişiklikleri, 48 hafta, mg/dL	DOR	DRV+RTV	DOR	EFV
LDL-C	-4.51	9.92‡	-1.6	8.7‡
Non-HDL-C	-5.3	13.75‡	-3.8	13.3‡
Cholesterol	-1.37	17.9	-2.0	21.8
Triglycerides	-3.14	21.97	-12.4	22.0
HDL-C	3.94	4.15	1.9	8.5

DRV/COBI/FTC/TAF: Phase III Trials

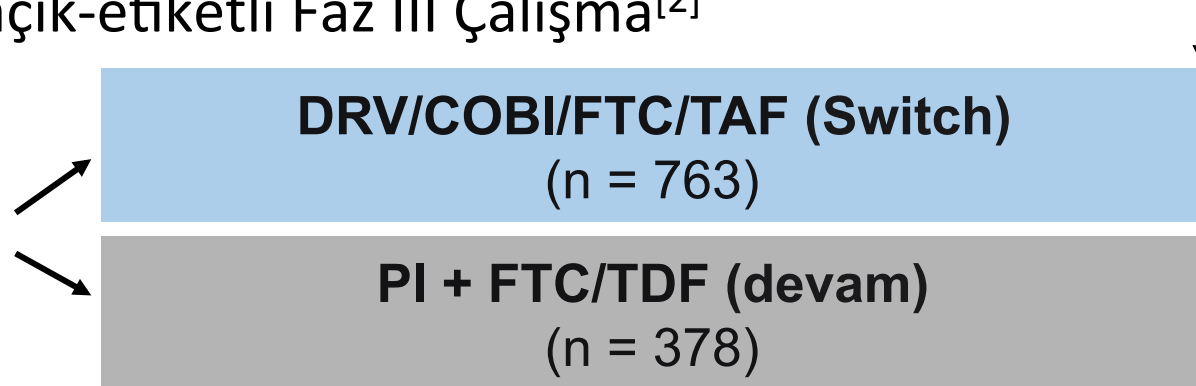
- **AMBER:** randomize, çift-kör Faz III Çalışma ^[1]

Tedavi-naiv hastalar
HIV-1 RNA \geq 1000 kopya/mL;
DRV, FTC, TVF'e duyarlı
(N = 725)



- **EMERALD:** randomize, açık-etiketli Faz III Çalışma ^[2]

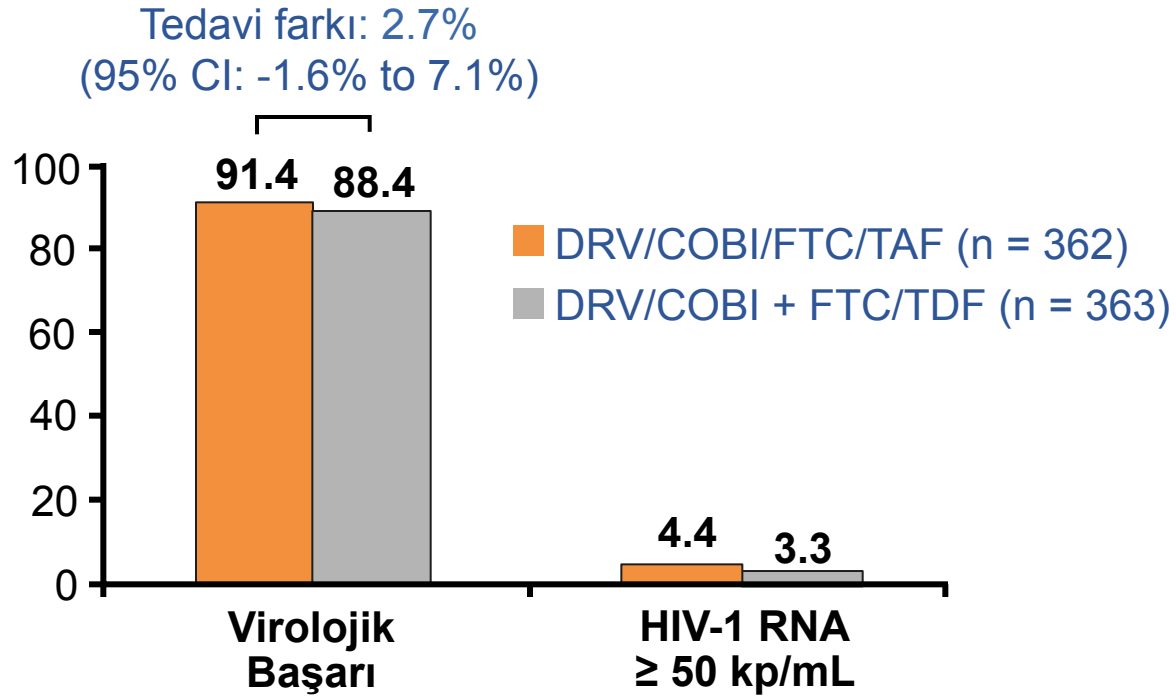
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL
PI + FTC/TDF alan hastalar; DRV
ile virolojik başarısızlık olmayan;
eGFR \geq 50 mL/dk
(N = 1141)



1. Gallant J, et al. EACS 2017. Abstract PS8/2.

2. Orkin C, et al. Lancet HIV. 2018;5:e23-e34.

AMBER: Tedavi Naiv Hastalarda DRV/COBI/FTC/TAF ve DRV/COBI + FTC/TDF Karşılaştırması



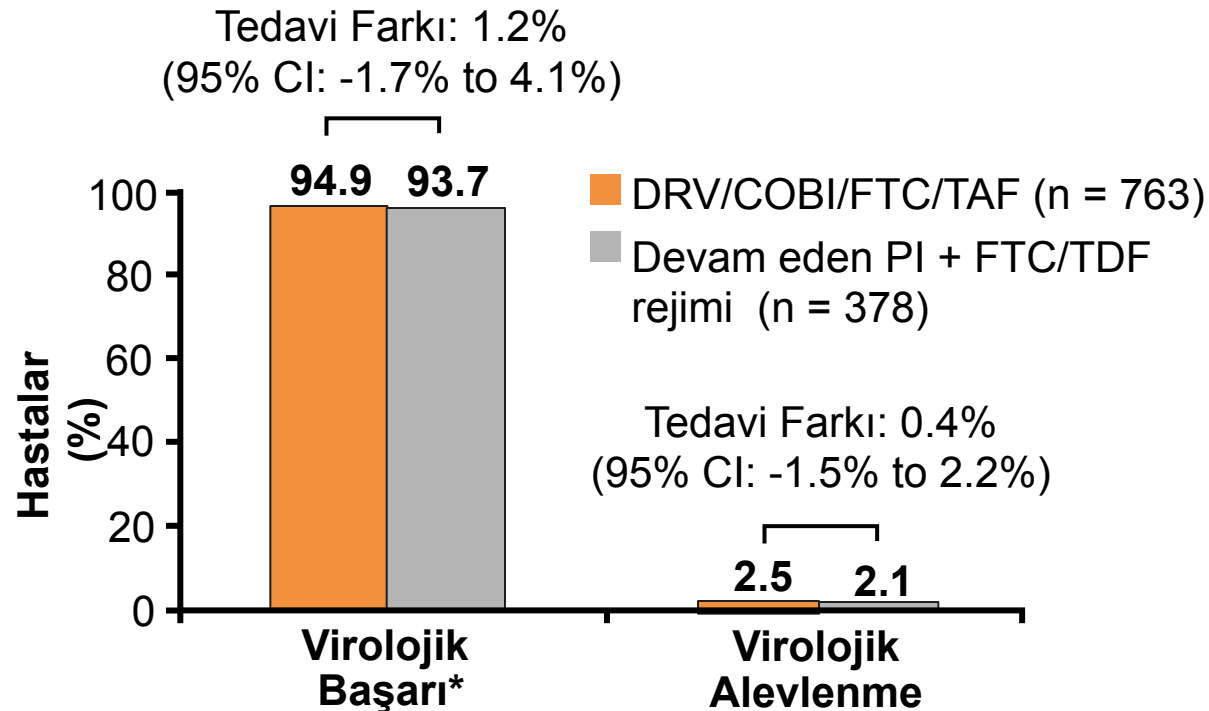
Primer Sonlanım noktası : HIV-1 RNA < 50 c/mL

- 1 (M184I/V) direnç mutasyonu DRV/COBI/FTC/TAF kolunda
- 3/4 AO'lar her iki kolda benzer, düşük
- Düşük oranda AO nedeniyle tedavi sonlandırma DRV/COBI/FTC/TAF ve DRV/COBI + FTC/TDF (1.9% ve 4.4%)
- BMDdeğişiklikleri DRV/COBI/FTC/TAF kolunda az
- DRV/COBI/FTC/TAF kolunda GFR'de anlamlı yükseklik(P < .0001)

EMERALD: Suprese Hastalarda PI + FTC/ TDF'den FTC/TAF Rejimine Geçiş

DRV/COBI/

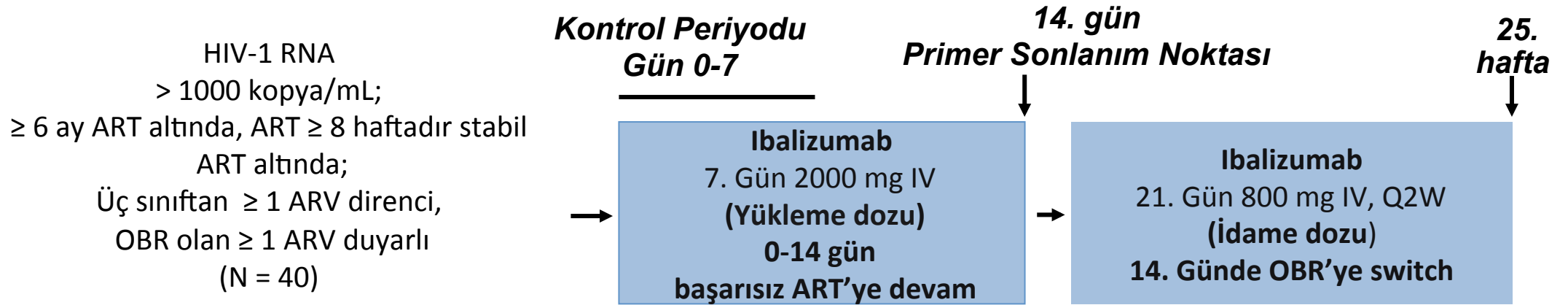
48 Hafta Virolojik Etkinlik



- PI veya NRTI direnç mutasyonu yok
- Düşük oranda grade 3/4 AO her iki kolda benzer,
- BMD DRV/COBI/FTC/TAF kolunda BMD'de anlamlı iyileşme
- Serum GFR yükselmesi DRV/COBI/ FTC/TAF kolunda anlamlı (P = .034), serum kreatinin her iki kolda benzer
- Post-hoc subanaliz, DRV/ COBI/FTC/TAF kolunda kemik ve renal parametrelerde iyileşme

TMB-301: Çok ilaca dirençli HIV ile enfekte tedavi deneyimli hastalarda **Ibalizumab**

- Açık-etiketli faz III çalışması^[1]
 - Primer sonlanım noktası: 14. günde $\geq 0.5 \log_{10}$ HIV-1 RNA azalması
 - **Ibalizumab: CD4 reseptörüne bağlanarak HIV'in CD4+ T hücrelerine girişini bloke eden bir monoklonal Antikor**



- Hastaların %53'ünde ≥ 3 sınıftan tüm ilaçlara direnç; %68'inde INSTI direnci
- TMB-311: TMB-301 çalışmasında 24 haftayı tamamlayan hastaların 24 hafta daha İbalizumab almaya devam (N = 27)^[2]

TMB-301/-311: Sonuçlar

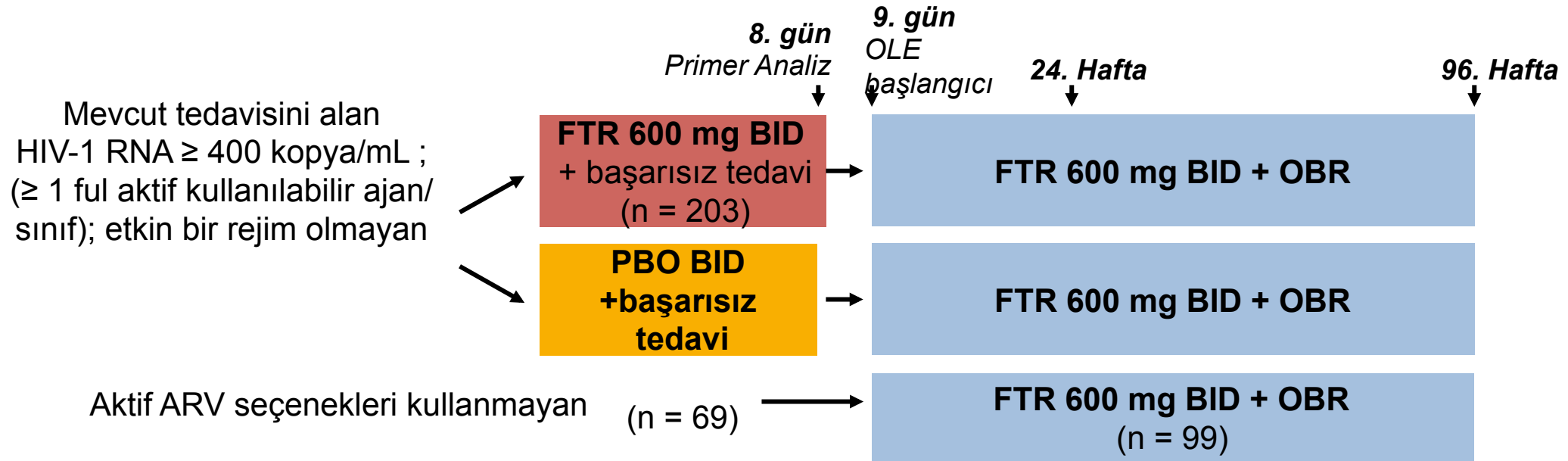
Ibalizumab ile virolojik Yanıtlar	TMB-301		TMB-311
	14. Gün ^[1] (N = 40)	24. Hafta ^[2] (N = 40)	48. Hafta ^[3] (N = 27)
≥ 0.5 log ₁₀ HIV-1 RNA azalma, %	83*	NR	NR
≥ 1.0 log ₁₀ HIV-1 RNA azalma, %	60	55	NR
≥ 2.0 log ₁₀ HIV-1 RNA azalma, %	NR	48	NR
Ortalama log ₁₀ HIV-1 RNA azalma	1.1	1.6	NR
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL, %	NR	43	59
HIV-1 RNA < 200 kopya/mL, %	NR	50	63

- 24. Hafta: 9 hastada 17 ciddi advers olay; 1 ilaç ilişkili ciddi AO (IRIS) tedavi sonlandırma
- 48. Hafta tamamı hafif-orta AO : ÜSYE, %15; diyare, %11; raş, %7

1. Lalezari J, et al. IDWeek 2016. Abstract LB-6. 2. Lewis S, et al. CROI 2017. Abstract 449LB.
3. Emu B, et al. IDWeek 2017. Abstract 1686.

BRIGHTE: Tedavi Deneyimli Hastalarda Fostemsavir + OBR

- Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz III çalışması
- Fostemsavir: HIV-1 gp120'ye bağlanan tutunma inhibitörü



- Bazal ART , % (randomize/nonrandomize Kohort):
 - NRTI, 99/100; NNRTI, 92/96; PI, 94/99; INSTI, 75/95; CCR5 antagonist, 26/40

BRIGHTE: Fostemsavir ile etkinlik ve güvenilirlik

- Primer sonlanım noktası: ortalama 8. günde HIV-1 RNA \log_{10} değişimi
 - FTR vs PBO: -0.79 vs -0.17
(fark: -0.625; 95% CI: -0.810 to -0.441; $P < .0001^{\dagger}$)
- Randomize kohort (N = 272), 24. hafta virolojik yanıt aranları:
 - HIV-1 RNA < 40 kopya/mL: %54
 - HIV-1 RNA < 200 kopya/mL: %71
 - HIV-1 RNA < 400 kopya/mL: %77

- Sık grade 2-4 tedavi-ilişkili AO; bulantı, diyare, baş ağrısı, kusma, yorgunluk

24. Hafta AO n (%)	Randomize Kohort (n = 270)	Nonrandom. kohort (n = 99)	Tüm hastalar (N = 371)
AO yok	243 (90)	93 (94)	338 (91)
Grade 2-4 AO	49 (18)	19 (19)	68 (18)
AO ilişkili ted sonlandırma	12 (4)	9 (9)	21 (6)
Serious AE	73 (27)	37 (37)	112 (30)
Tedavi ilişkili ciddi AO	6 (2)	3 (3)	9 (2)
Ölüm	8 (3)	9 (9)	17 (5)

Diğer Yeni Ajanlar ve Formulasyonlar (Faz II/III)

Ajan	MoA	Faz	Hedef
PRO140 ^[1-3]	Humanized IgG4 CCR5 mAb	IIb/III	▪ R5-tropic HIV hastalar için olası switch stratejisi
Elsulfavirine ^[4]	Prodrug of new NNRTI VM1500A	IIb	▪ EFV alternatifi az toksik, başlangıç ted
MK-8591 ^[5,6]	NRTTI	IIb	▪ Potansiyel uzun yarı ömür

1. Lalezari J, et al. CROI 2017. Abstract 437. 2. ClinicalTrials.gov. NCT02859961. 3. ClinicalTrials.gov. NCT02483078. 4. Murphy R, et al. CROI 2017. Abstract 452LB. 5. ClinicalTrials.gov. NCT03272347. 6. Matthews RP, et al. IAS 2017. Abstract TUPD0202LB.



Özetle;

Strateji	Rejim/Ajan	HIV tedavisine gelecekte potansiyel getirileri
Uzun Etkili ART	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cabotegravir + RPV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uzun-etkili ajanlar günlük ilaç alımını ortadan kaldırabilir ▪ İdame tedavi ve PrEP'te rol alabilir
Dual tedavi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG + 3TC veya RPV ▪ PI/RTV + 3TC veya RAL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Başlangıç ve idame tedavide rol alabilir ▪ Tedavi basitleştirme, maliyet, ilaç etkileşimi ve toksisiteleri azaltmak için iyi bir alternatif olabilir
Yeni ajanlar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doravirine ▪ DRV/COBI/FTC/TAF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yeni ajanlar naiv ve tedavi deneyimli hastalar için alternatif olabilir
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fostemsavir ▪ Ibalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yeni ajanlar tedavi deneyimli hastalar için ek bir yarar sağlayabilir



Teşekkürler